

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-182597

(43)Date of publication of application : 07.07.1998

AH

(51)Int.Cl.

C07C401/00
A61K 31/59
A61K 31/59
A61K 31/59
A61K 31/59
A61K 31/59
A61K 31/59
// C07M 7:00

(21)Application number : 09-311263

(71)Applicant : SUMITOMO PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 27.10.1997

(72)Inventor : TAKAHASHI KAZUHIKO
IKEDA MASAHIKO
TANAKA TOMOYUKI

(30)Priority

Priority number : 08303855 Priority date : 29.10.1996 Priority country : JP

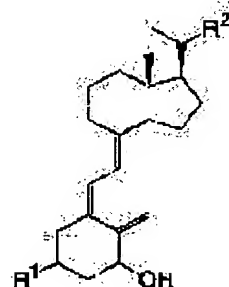
(54) ISOMERIZED VITAMIN D DERIVATIVE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain an isomerized vitamin D derivative capable of separating a main effect and a side effect and enlarging a safety zone as a medicine by reversing configuration of hydroxide at 1-position or 3-position, or allowing the 3-position not to bond with hydroxy group.

SOLUTION: This isomerized vitamin D derivative is a compound of the formula [R1 is H or OH; R2 is a 4-10C organic group (with the proviso that 4-methyl-pentyl and 4-hydroxy-4-methyl-pentyl are omitted); when R1 is OH, the configuration of the 1-position and the 3-position are (1S,3S), (1R,3R) or (1R,3S)], etc., e.g.

(5Z,7E)-26,26,26,27,27,27-hexafluoro-9,10-secocholest-5,7,10(19)-trien-1 α ,3 α ,23S,25-tetraol. The objective compound is obtained by protecting all OH in a natural vitamin D derivative of (1S,3R) configuration with t-butyldimethylsilyl group, selectively deprotecting the protecting group at the 3-position with a weak acid, performing oxidation and reduction reactions of the product and thereafter lastly deprotecting the product to provide the objective compound having (1S,3S) configuration at the 1- and 3-positions.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-182597

(43) 公開日 平成10年(1998) 7月7日

(51) Int.Cl.⁸

C 0 7 C 401/00

A 6 1 K 31/59

識別記号

A B J

A C V

A D A

A D F

F I

C 0 7 C 401/00

A 6 1 K 31/59

A B J

A C V

A D A

A D F

審査請求 未請求 請求項の数 6 F D (全 19 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平9-311263

(22) 出願日 平成9年(1997)10月27日

(31) 優先権主張番号 特願平8-303855

(32) 優先日 平8(1996)10月29日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000183370

住友製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号

(72) 発明者 高橋 和彦

大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住

友製薬株式会社内

(72) 発明者 池田 雅彦

大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住

友製薬株式会社内

(72) 発明者 田中 伴由起

大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住

友製薬株式会社内

(74) 代理人 弁理士 中村 敏夫

(54) 【発明の名称】 異性化ビタミンD誘導体

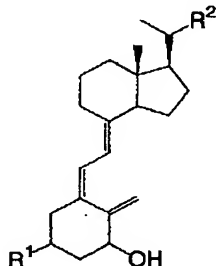
(57) 【要約】

【課題】 主作用と副作用が分離され医薬としての安全
域が広い新規なビタミンD誘導体の提供。

【解決手段】 一般式(1)

【化1】

ミンD誘導体またはその薬学上許容される塩。

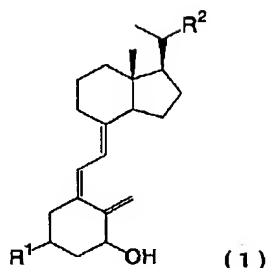


[式中、R¹は水素原子または水酸基を表し、R²は4から10の炭素原子を有する有機基(ただし、4-メチル-ペンチルおよび4-ヒドロキシ-4-メチル-ペンチルを除く)を表す。ただし、R¹が水酸基である場合は、1位および3位の立体は(1S, 3S)、(1R, 3R)または(1R, 3S)である。]で表されるビタ

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)

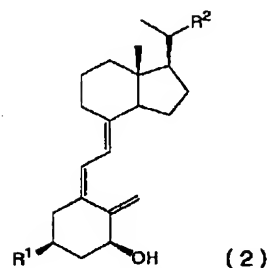
【化1】



〔式中、 R^1 は水素原子または水酸基を表し、 R^2 は4から10の炭素原子を有する有機基(ただし、4-メチルペンチルおよび4-ヒドロキシ-4-メチルペンチルを除く)を表す。ただし、 R^1 が水酸基である場合は、1位および3位の立体は(1S, 3S)、(1R, 3R)または(1R, 3S)である。〕で表されるビタミンD誘導体またはその薬学上許容される塩。

【請求項2】 一般式(2)

【化2】

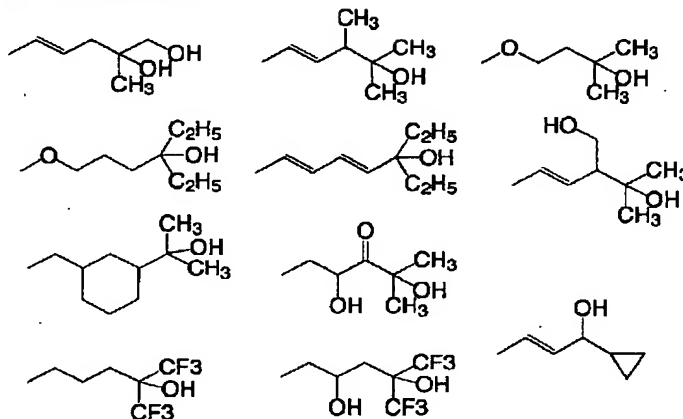


〔式中、 R^1 および R^2 は請求項1における意義と同義である。〕で表されるビタミンD誘導体またはその薬学上許容される塩。

【請求項3】 R^1 が水酸基である請求項1または2記載のビタミンD誘導体またはその薬学上許容される塩。

【請求項4】 R^2 が下記のいずれかの基である請求項1から3のいずれか記載のビタミンD誘導体。

【化3】



【請求項5】 R^2 が、4-ヒドロキシ-4-トリフルオロメチル-5, 5, 5-トリフルオロペンチルまたは2, 4-ジヒドロキシ-4-トリフルオロメチル-5, 5, 5-トリフルオロペンチルである請求項1から3のいずれか記載のビタミンD誘導体。

【請求項6】 請求項1から5のいずれか記載のビタミンD誘導体またはその薬学上許容される塩を含有する医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、医薬として有用な新規な異性化ビタミンD誘導体に関する。特に、本発明は、骨形成促進剤、骨吸収抑制剤、または骨粗鬆症、くる病、骨軟化症、乾癬、癌(乳癌、大腸癌等)、副甲状腺機能低下症、副甲状腺機能亢進症、慢性腎不全、アトピー性皮膚炎、皮膚角化症等の治療剤として有用な新規な異性化ビタミンD誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】種々のビタミンD₃類が医薬、具体的には、例えば骨形成促進剤、骨吸収抑制剤、または骨粗鬆症、くる病、骨軟化症、乾癬、癌(乳癌、大腸癌等)、副甲状腺機能低下症、副甲状腺機能亢進症、慢性腎不全、アトピー性皮膚炎、皮膚角化症等の治療剤として有用であることが知られている(「ビタミンDのすべて」講談社刊、尾形悦郎、須田立雄編、1993年)。しかし、いままでに知られているビタミンD類は上記の治療剤としての効果が強く医薬として有用であるが、例えば、1 α , 25-ジヒドロキシ-ビタミンD₃は非常に強い副作用を有するため、医薬としての安全域が狭いことが知られている。そこで、近年、主作用と副作用の分離を目的としたビタミンD誘導体の開発が大きな関心を集めてきている(『THE BONE 1995. 3 9(1), p. 53』)。その中で、側鎖上に種々の官能基を有するビタミンD誘導体の探索、開発が行われてきており、例えば、26, 27位がヘキサフルオロ化された1 α , 25-ジヒドロキシ-ビタミンD₃誘導体はすぐれたビタミンD様の活

性と低い毒性を有する化合物として報告(例えば、米国特許4248791、特表昭58-501176、特開昭63-45249)されてきているが、さらに医薬として安全域の広いビタミンD誘導体の開発が望まれている。J. Org. Chem., 58, 1895(1993)等には、1 α -ヒドロキシ-ビタミンD₃および1 α , 25-ジヒドロキシ-ビタミンD₃の1位、3位等の異性体が、ビタミンDのレセプターに親和性を有することが記載されており、Biochem. Biophys. Res. Commun., 65, 24(1975)等には、1 α , 25-ジヒドロキシ-ビタミンD₃の3-デオキシ体が、ビタミンDのレセプターに親和性を有することが記載されている。しかし、これらの化合物の副作用については知られていない。

【0003】

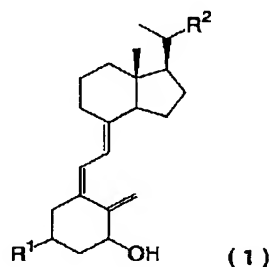
【発明が解決しようとする課題】主作用と副作用が分離され医薬としての安全域が広く、前記の医薬として使用される新規なビタミンD誘導体を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、鋭意研究を行った結果、1位または3位の水酸基の立体が反転したビタミンD誘導体あるいは3位に水酸基がない誘導体が、主作用と副作用が分離され医薬としての安全域が広いビタミンD誘導体であることを見いだして、本発明を完成した。

【0005】すなわち、本発明は(A)、一般式(1)

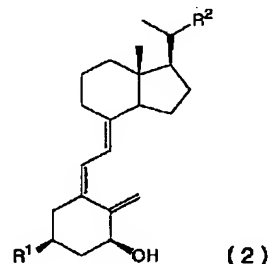
【化4】



[式中、R¹は水素原子または水酸基を表し、R²は4から10の炭素原子を有する有機基(ただし、4-メチル-ペンチルおよび4-ヒドロキシ-4-メチル-ペンチルを除く)を表す。ただし、R¹が水酸基である場合は、1位および3位の立体は(1S, 3S)、(1R, 3R)または(1R, 3S)である。]で表されるビタミンD誘導体またはその薬学上許容される塩、

【0006】(B)、一般式(2)

【化5】

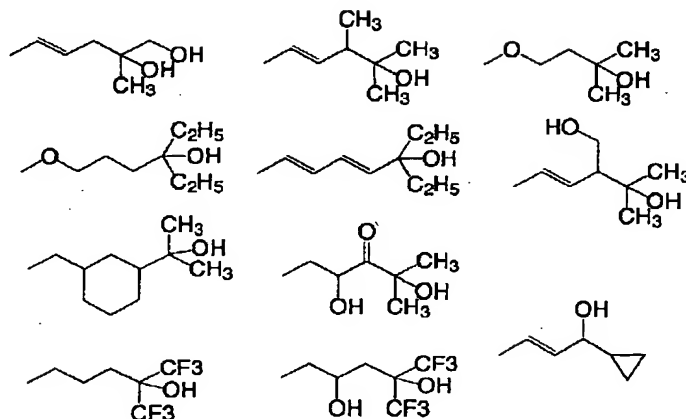


[式中、R¹およびR²は前記と同義である。]で表されるビタミンD誘導体またはその薬学上許容される塩、

(C)、R¹が水酸基である(A)または(B)記載のビタミンD誘導体またはその薬学上許容される塩、

【0007】(D)、R²が下記のいずれかの基である(A)から(C)のいずれか記載のビタミンD誘導体、

【化6】



(E)、R²が、4-ヒドロキシ-4-トリフルオロメチル-5,5,5-トリフルオロペンチルまたは2,4

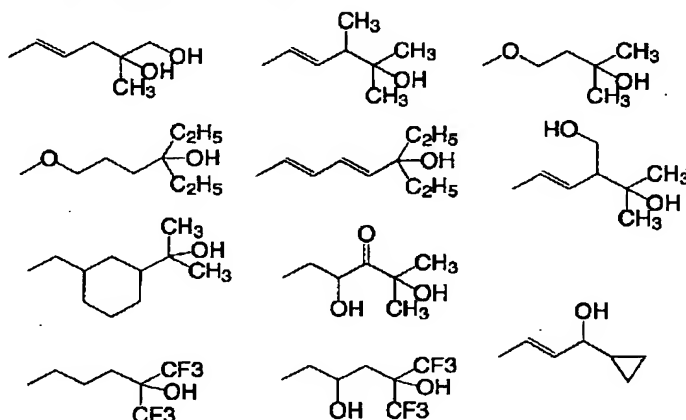
-ジヒドロキシ-4-トリフルオロメチル-5,5,5-トリフルオロペンチルである(A)から(C)のい

れか記載のビタミンD誘導体、および(F)、(A)から(E)のいずれか記載のビタミンD誘導体またはその薬学上許容される塩を含有する医薬に関する。

【0008】4から10の炭素原子を有する有機基としては、例えば、4から10の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素基であって、その炭化水素基の鎖中に酸素原子、硫黄原子、二重結合、3から6員環の炭化水素環等を含んでもよく、また水酸基、オキシ基、

ハロゲン原子等で置換されてもよい基が挙げられる。好ましい4から10の炭素原子を有する有機基としては、3から5位のいずれかの炭素が水酸基で置換されて4級炭素になっている4から10の炭素原子を有する有機基が挙げられる。具体的には、例えば、以下に示す基等が挙げられる。

【化7】



【0009】ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。20位の立体は、R配位およびS配位のいずれであってもよい。

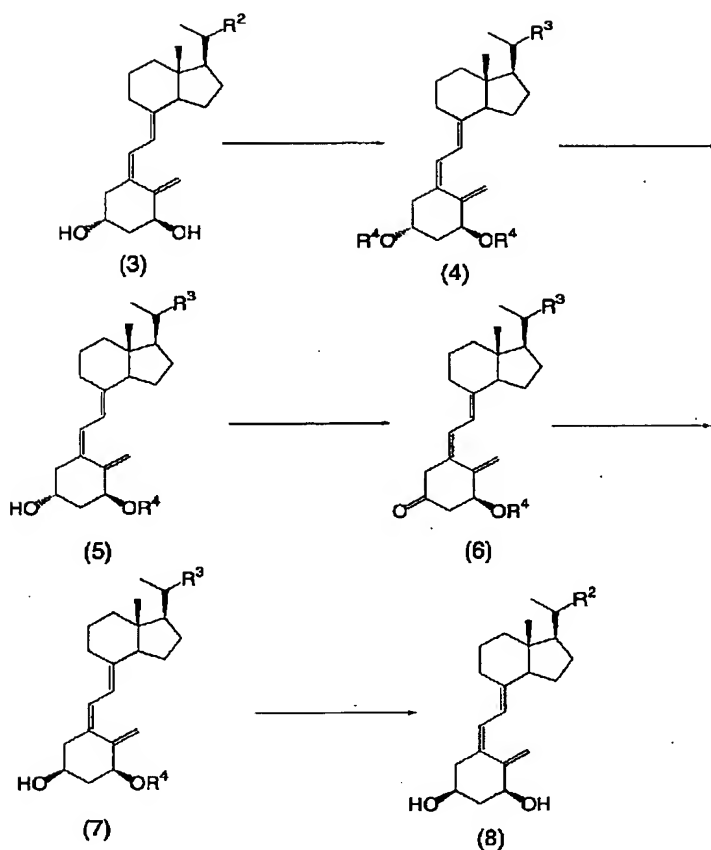
【0010】一般式(1)で表されるビタミンD誘導体が塩基性または酸性の化合物である場合は、薬学上許容される塩とすることができる。その薬学上許容される塩としては、具体的には塩酸、硫酸、クエン酸、フマル酸、ベンゼンスルホン酸等の酸が付加した酸付加塩またはナトリウム塩、カルシウム塩等の塩基付加塩が挙げられる。また、本発明には、水和物等の溶媒和物も含まれ

る。

【0011】一般式(1)で表されるビタミンD誘導体は種々の方法によって製造できる。具体的には、例えば、下記の方法によって、1位および3位の立体が(1S, 3S)、(1R, 3R)または(1R, 3S)であるビタミンD誘導体、および3位に水酸基がないビタミンD誘導体を製造することができる。

【0012】方法1：1位および3位の立体が(1S, 3S)であるビタミンD誘導体の製造法

【化8】

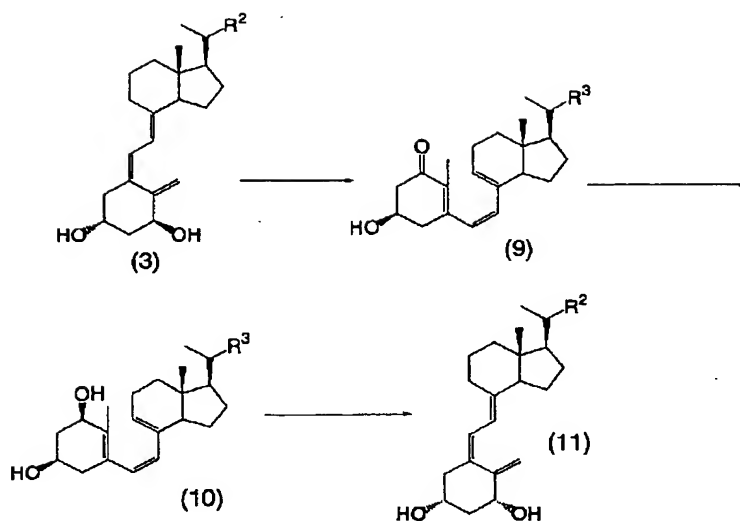


〔式中、R²は前記と同義である。R³は必要に応じて保護基で保護されたR²において定義される有機基を表す。R⁴は水酸基の保護基を表す。〕

【0013】1位および3位が(1S, 3R)である天然型ビタミンD誘導体(3)のすべての水酸基を保護し、必要に応じて他の官能基を保護基で保護することで化合物(4)にする。ここで使用する水酸基の保護基としては、続く3位水酸基の保護基の脱保護工程において容易に3位を選択的に脱保護可能な保護基なら何を用いてもよく、例えば、トープチルジメチルシリル基やトリエチルシリル基等の嵩だかいシリル基等が好適に用いられる。これらの保護基による保護は、通常用いられる方法("Protective Groups in Organic Synthesis" T. W. Greene, P. M. Wuts John. Wiley and sons 1991)に従って実施することができる。化合物(4)の3位の保護基の選択的脱保護反応は、通常の保護基の脱保護条件で実施することができる。例えば、トープチルジメチルシ

リル基を用いた場合は、p-トルエンスルホン酸等の弱い酸を触媒量用いアルコール等の溶媒中で反応させることによって実施することが可能である。化合物(5)の酸化反応は、種々の酸化剤を用いて実施できる。酸化剤としては、例えばデスマーチン試薬、活性二酸化マンガ、スワン酸化反応試剤等が好適に用いられる(実験化学講座 23巻 1-31頁、299-345頁)。化合物(6)の還元反応は、種々の還元剤を用いることができる。例えば、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、トリアセトキシ水素化ホウ素テトラメチルアンモニウム等が好適に用いられる(実験化学講座 26巻 159-266頁)。化合物(7)に対し脱保護反応を行うことで、1位および3位の立体が(1S, 3S)であるビタミンD誘導体(8)を得ることができる。

【0014】方法2：1位および3位の立体が(1R, 3R)であるビタミンD誘導体の製造法
【化9】



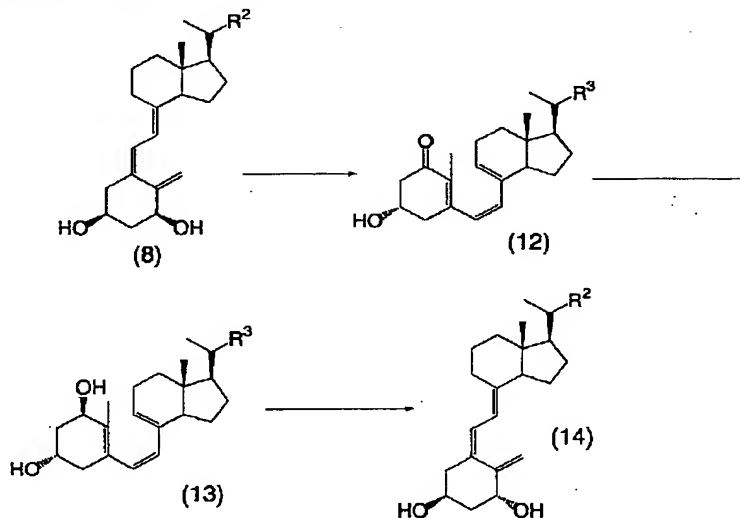
[式中、 R^2 および R^3 は前記と同義である。]

【0015】天然型ビタミンD誘導体(3)を、必要に応じて他の官能基を保護基で保護し、さらに1位の水酸基を酸化することで、酸化反応と異性化反応が進行し化合物(9)を得ることができる。酸化剤としては種々の酸化剤を用いることができるが、例えばデスマーチン試薬、活性二酸化マンガ、スワン酸化反応試剤等が好適に用いられる。異性化反応は、本酸化反応に引き続き、熱、光等を用いなくとも、室温で速やかに進行し、化合物(9)を収率良く与える。化合物(9)の還元反応は、種々の還元剤を使用することができる。具体的には、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、トリアセトキシ水素化ホウ素テトラメチランモ

ニウム等が好適に用いられる。化合物(10)を有機溶媒中、熱異性化させることによって、1位および3位の立体が(1R, 3R)であるビタミンD誘導体(11)を得ることができる。有機溶媒としては、種々の溶媒が用いられるが、化合物(10)を溶解させることができる不活性溶媒であればよく、例えばアセトン、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、メタノール、アセトニトリル等が好適に用いられる。反応は、20~120℃、好ましくは50~100℃で、約2~10時間加熱することで行実施できる(特公平7-64804)。

【0016】方法3：1位および3位の立体が(1R, 3S)であるビタミンD誘導体の製造法

【化10】

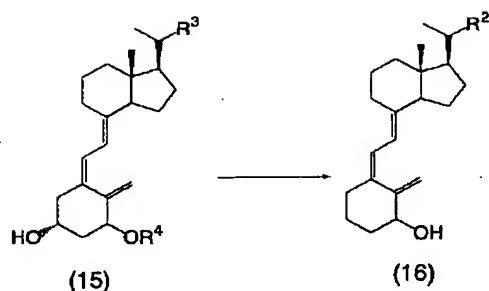


[式中、 R^2 および R^3 は前記と同義である。]

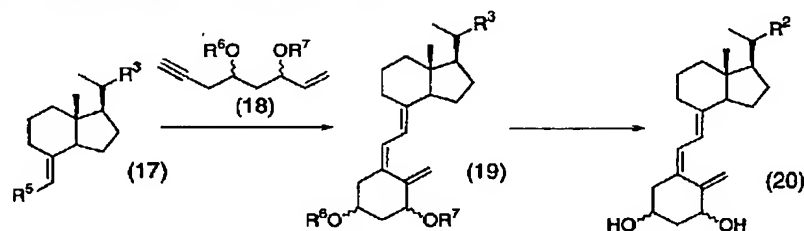
方法1で得られる化合物(8)から、方法2と同様にして化合物(14)を得ることができる。

【0017】方法4：3位に水酸基がないビタミンD誘導体の製造法

【化11】



[式中、 R^2 、 R^3 および R^4 は前記と同義である。]
化合物(15)の3位の水酸基を還元し、保護基を脱離



[式中、 R^2 および R^3 は前記と同義である。 R^5 は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子またはトリフルオロメタンスホニルオキシ基を表す。 R^6 および R^7 は独立して水酸基の保護基を表す。]

1位および3位の立体が(1S, 3S)、(1R, 3R)または(1R, 3S)であるビタミンD誘導体(19)は、J. Am. Chem. Soc., 114, 9836(1992)記載の方法と同様にして、トランスヒドリンゲン誘導体(17)と、対応する立体構造を持つエンイン化合物(18)をパラジウム触媒を用いてカップリング反応させることにより合成することができる。トランスヒドリンゲン誘導体(17)およびエンイン化合物(18)は、特開平9-12502記載の方法と同様にして合成することができる。ビタミンD誘導体(19)に対し方法1と同様にして脱保護反応を行うことで、1位および3位の立体が(1S, 3S)、(1R, 3R)または(1R, 3S)であるビタミンD誘導体(20)を得ることができる。

【0019】 R^6 および R^7 における水酸基の保護基としては、本反応条件で使用しうるものであればいかなるものでも使用できる(例えば"Protective Groups in Organic Synthesis" T. W. Greene, P. M. Wuts John. Wiley and sons 1991, 10-142頁)が、例えば、酸またはアルカリ加水分解により容易に除去されうる保護基が使用できる。具体的には、トリメチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジメチルイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル、ジフェニルメチルシリル、*tert*-ブチルジフェニルシリル等の置換シリル基、メトキシメチル、メチルチオメチル、ベンジルオキシメチル、メトキシエトキシメチル、テトラヒドロピラニル等の置換メチル基、モノクロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチ

リル、ヒバロイル等のアルカノイル基、ベンゾイル等のアロイル基等が挙げられる。好適には置換シリル基、置換アルキル基が挙げられ、特に好適には、トリイソプロピルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル、*tert*-ブチルジフェニルシリル、メトキシメチル、テトラヒドロピラニル、ベンジルオキシメチル、メトキシエトキシメチル等を挙げることができる。得られたビタミンD誘導体は、必要に応じて高速液体クロマトグラフィー、再結晶等の手段により精製を行うことができる。また、通常的手法により、薬学上許容される塩を得ることができる。

【0018】方法5：パラジウムカップリングによるビタミンD誘導体の製造法

【化12】

【0020】一般式(1)で表されるビタミンD誘導体またはその薬学上許容される塩は、経口的または非経口的(筋肉内または静脈内への注射、坐剤の形態で直腸投与、外用剤として皮膚への塗布等)に投与することができる。例えば、経口的に投与する場合は、通常用いられる投与形態、例えば、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、懸濁液等の形態とすることができる。また、前記の適当な投与剤形は許容される通常の担体・賦形剤・結合剤・安定剤等に、一般式(1)で表されるビタミンD誘導体またはその薬学上許容される塩を配合することにより製造することができる。また、注射剤として用いる場合は、許容される緩衝剤・溶解補助剤・等張剤等を添加することができる。投与量、投回数、症状・年齢・体重・投与形態等によって異なるが、通常は成人に対し、1日当たり概ね、0.002~約100 μ g、好ましくは0.01~20 μ g、さらに好ましくは0.02~10 μ gを一回または数回に分けて投与することができる。

【0021】

【実施例】次に、実施例、参考例をあげて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はもちろんこれらによってなんら限定されるものではない。実施例では下記の略語が使用されている。

TBS=tert-ブチルジメチルシリル

Ac=アセチル

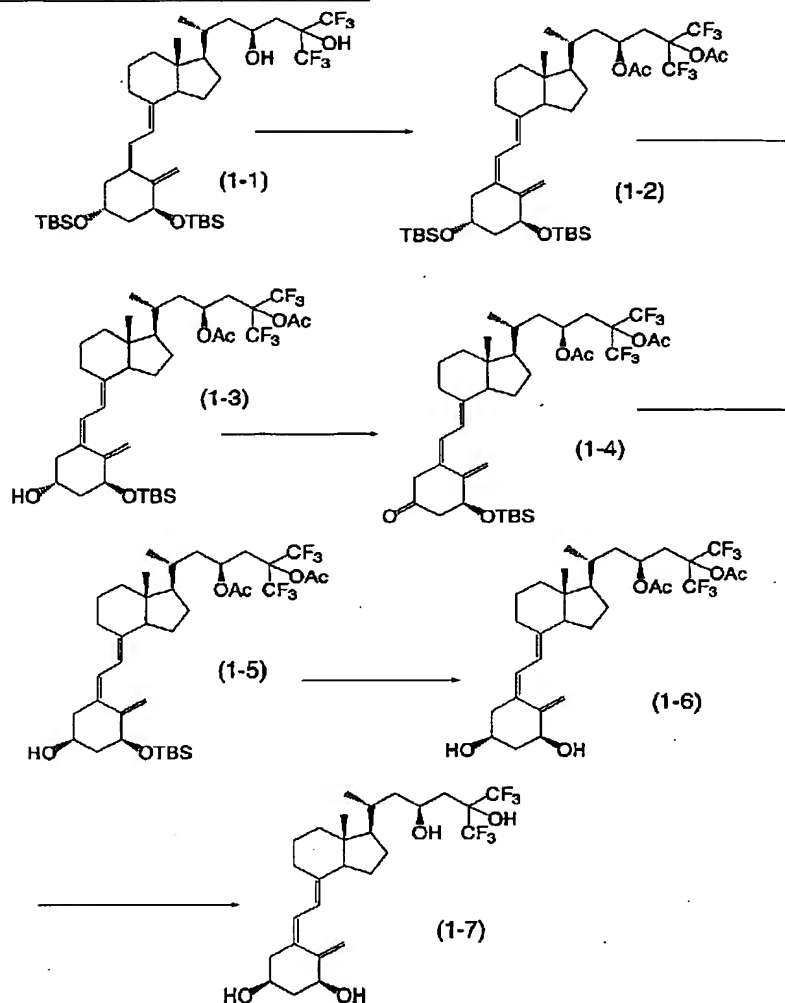
TMS=トリメチルシリル

実施例1

(5Z, 7E)-26, 26, 26, 27, 27, 27

ヘキサフルオロ-9, 10-セココレステ-5, 7,
10(19)-トリエン-1 α , 3 α , 23S, 25-
テトラオール(1-7)の合成

【化13】



【0022】工程1

(5Z, 7E)-23S, 25-ジアセトキシ-1 α ,
3 β -ビス(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2
6, 26, 26, 27, 27, 27-ヘキサフルオロ-
9, 10-セココレステ-5, 7, 10(19)-トリ
エン(1-2)の合成

化合物(1-1)(特開平7-126246)1.10g
と35mgのジメチルアミノピリジンに10gのピリジン
に溶解し、そこへ3.0gの無水酢酸を加え、5℃で
12時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽
出した。有機層を2N塩酸、5%重曹水、飽和食塩水で
順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥の後、溶媒を留去
し残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動
相、ヘキサン:酢酸エチル=50:1)で精製し、標記
化合物1.14g(94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.05-0.07 (1
2H, m), 0.55 (3H, s), 0.85-0.8
9 (18H, m), 1.00 (3H, d, $J=5.0\text{Hz}$),
2.00 (3H, s), 2.18 (3H, s),
4.18 (1H, m), 4.38 (1H, m), 4.8
6 (1H, s), 5.18 (1H, m), 5.19 (1
H, s), 6.02 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$),
6.22 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$)

【0023】工程2

(5Z, 7E)-23S, 25-ジアセトキシ-1 α -
tert-ブチルジメチルシリルオキシ-26, 26, 26,
27, 27, 27-ヘキサフルオロ-9, 10-セコ
コレステ-5, 7, 10(19)-トリエン-3 β -オ
ール(1-3)の合成

化合物(1-2)1.14gを5mlのメタノールに溶解

し、そこへp-トルエンスルホン酸のメタノール溶液(2.2mmol/l)を10ml加え、室温で11時間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルで溶解し、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥の後、溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相、ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、標記化合物362mg(35%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.07-0.09 (6H, m), 0.85-0.91 (12H, m), 2.00 (3H, s), 2.18 (3H, s), 4.21 (1H, m), 4.37 (1H, m), 4.91 (1H, s), 5.15 (1H, m), 5.26 (1H, s), 6.02 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.31 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$)

【0024】工程3

(5Z, 7E)-23S, 25-ジアセトキシ-1 α -
t-ブチルジメチルシリルオキシ-26, 26, 26,
27, 27, 27-ヘキサフルオロ-9, 10-セコ
レスタ-5, 7, 10(19)-トリエン-3-オン
(1-4)の合成

化合物(1-3)362mgを50gのジクロロメタンに溶解し、480mgのデスマーチン試薬を2回に分けて加え、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和重曹水、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥の後、溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相、ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、標記化合物347mg(96%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.06-0.08 (6H, m), 0.54 (3H, s), 0.83-0.86 (9H, m), 1.00 (3H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 2.00 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.59-2.88 (4H, m), 3.16 (1H, d, $J=17.0\text{Hz}$), 3.27 (1H, d, $J=17.0\text{Hz}$), 4.43 (1H, m), 5.12 (1H, m), 5.15 (1H, s), 5.43 (1H, s), 6.02 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.32 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$)

【0025】工程4

(5Z, 7E)-23S, 25-ジアセトキシ-1 α -
t-ブチルジメチルシリルオキシ-26, 26, 26,
27, 27, 27-ヘキサフルオロ-9, 10-セコ
レスタ-5, 7, 10(19)-トリエン-3 α -
オール(1-5)の合成

化合物(1-4)347mgを10mlのメタノールに溶解し、-5℃で180mgの水素化ホウ素ナトリウムを加え、1時間攪拌した。反応液に1N塩酸を加え水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽

和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥の後、溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相、ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、標記化合物233mg(67%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.07-0.09 (6H, s), 0.51 (3H, s), 0.86 (9H, s), 1.97 (3H, s), 2.14 (3H, s), 3.97 (1H, m), 4.32 (1H, m), 4.89 (1H, s), 5.16 (2H, m), 6.00 (1H, d, $J=10.9\text{Hz}$), 6.38 (1H, d, $J=10.9\text{Hz}$)

【0026】工程5

(5Z, 7E)-23S, 25-ジアセトキシ-26,
26, 26, 27, 27, 27-ヘキサフルオロ-9,
10-セコレスタ-5, 7, 10(19)-トリエン-
1 α , 3 α -ジオール(1-6)の合成

化合物(1-5)233mgを5mlのメタノールに溶解し、0.02mlのメタンスルホン酸を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥の後、溶媒を留去し、脱シリル化体247mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.54 (1H, s), 0.99 (1H, s), 1.98 (3H, s), 2.02 (3H, s), 4.00 (1H, m), 4.25 (1H, m), 4.96 (1H, s), 5.13 (1H, m), 5.28 (1H, s), 6.00 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.39 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$)

【0027】工程6

(5Z, 7E)-26, 26, 26, 27, 27, 27-
ヘキサフルオロ-9, 10-セコレスタ-5, 7,
10(19)-トリエン-1 α , 3 α , 23S, 25-
テトラオール(1-7)の合成

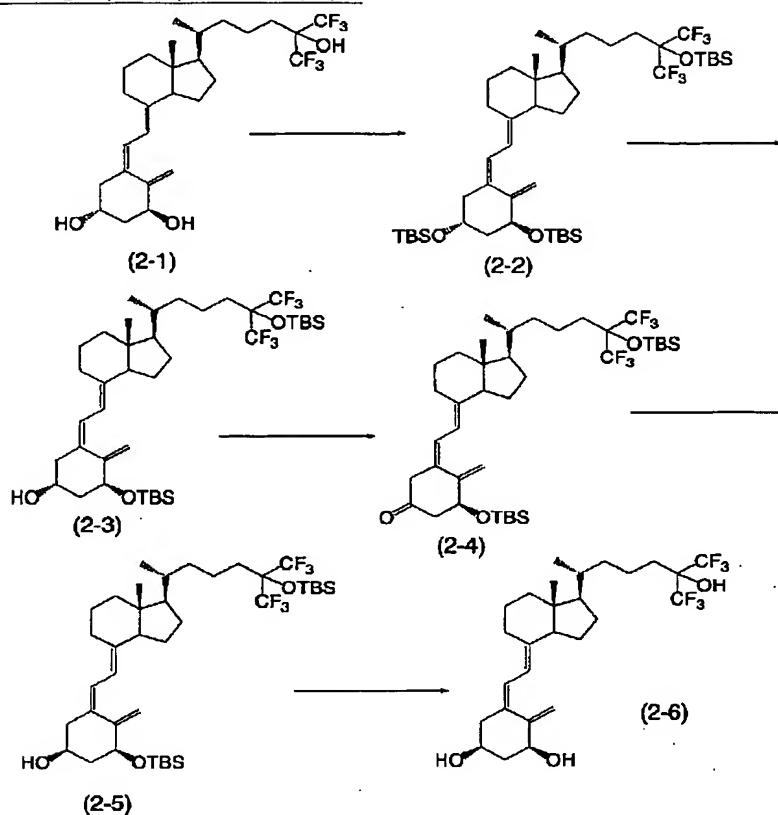
化合物(1-6)247mgを10%水酸化カリウムのメタノール溶液30mlに溶解し、室温で1日攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解し有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相、ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物129mg(75%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.56 (3H, s), 0.96 (3H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 2.42 (1H, dd, $J=5.3, 13.4\text{Hz}$), 2.55 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 2.84 (1H, d, $J=10.9\text{Hz}$), 4.05 (1H, m), 4.29 (2H, m), 4.98 (1H, s), 5.28 (1H, s), 6.01 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.41 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$)

【0028】実施例2

(5Z, 7E)-26, 26, 26, 27, 27, 27-
ヘキサフルオロ-9, 10-セココレステ-5, 7,
10(19)-トリエン-1 α , 3 α , 25-トリオ-

ル(2-6)の合成
【化14】



【0029】工程1

(5Z, 7E)-1 α , 3 β , 25-トリス(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-26, 26, 26, 27, 27, 27-ヘキサフルオロ-9, 10-セココレステ-5, 7, 10(19)-トリエン(2-2)の合成

化合物(2-1)(特公平3-48903)10.0mgとN,N-ジメチル-4-アミノピリジン22mgを0.5mlのジクロロメタンに溶解し、tert-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート41mgを加えて窒素雰囲気下で4時間室温で撹拌した。反応混合物にN,N-ジメチル-4-アミノピリジン20mgとN-tert-ブチルジメチルシリル-N-メチルトリフルオロアセトアミド30mgを加えて窒素雰囲気下さらに3時間室温で撹拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相、ヘキサン)で精製し、標記化合物14.0mg(86%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.06 (12H, s), 0.17 (6H, s), 0.53 (3H, s), 0.88 (18H, s), 0.90 (9H, s), 0.94 (3H, d, J=6.3Hz), 2.22 (1H, dd, J=13.5, 7.3Hz), 2.45 (1H,

m), 2.83 (1H, m), 4.19 (1H, m), 4.38 (1H, m), 4.87 (1H, s), 5.18 (1H, s), 6.01 (1H, d, J=10.9Hz), 6.23 (1H, d, J=10.9Hz)

【0030】工程2

(5Z, 7E)-1 α , 25-ビス(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-26, 26, 26, 27, 27, 27-ヘキサフルオロ-9, 10-セココレステ-5, 7, 10(19)-トリエン-3 β -オール(2-3)の合成

化合物(2-2)42.0mgを2mlのエタノールに溶解し、p-トルエンスルホン酸1水和物1.3mgを加えて窒素雰囲気下で6時間室温で撹拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相、ヘキサン:酢酸エチル=50:1~10:1)で精製し、標記化合物16.1mg(44%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.08 (6H, s), 0.17 (6H, s), 0.54 (3H, s), 0.90 (9H, s), 0.91 (9H, s), 0.94 (3H, d, J=6.3Hz), 2.28 (1H, dd, J=13.4, 6.4Hz), 2.57 (1H, m),

2.82 (1H, m), 4.22 (1H, m), 4.37 (1H, m), 4.92 (1H, s), 5.26 (1H, s), 6.02 (1H, d, J=11.5 Hz), 6.32 (1H, d, J=11.2 Hz)

【0031】工程3

(5Z, 7E)-1 α , 25-ビス(ト-ブチルジメチルシリルオキシ)-26, 26, 26, 27, 27, 27-ヘキサフルオロ-9, 10-セココレステ-5, 7, 10(19)-トリエン-3-オン(2-4)の合成

化合物(2-3) 6.4mgを1mlのジクロロメタンに溶解し、デスマーチン試薬9.4mgを加えて窒素雰囲気下で4時間室温で撹拌した。反応混合物にチオ硫酸ナトリウム水溶液と重曹水を加え酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相、ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、標記化合物4.7mg(73%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.08 (6H, s), 0.17 (6H, s), 0.53 (3H, s), 0.86 (9H, s), 0.91 (9H, s), 0.94 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.58 (1H, dd, J=15.8, 5.8 Hz), 2.67 (1H, dd, J=15.0, 4.1 Hz), 2.81 (1H, m), 3.18 (1H, d, J=16.8 Hz), 3.28 (1H, d, J=16.8 Hz), 4.44 (1H, m), 5.17 (1H, s), 5.42 (1H, s), 6.04 (1H, d, J=11.2 Hz), 6.32 (1H, d, J=11.2 Hz)

【0032】工程4

(5Z, 7E)-1 α , 25-ビス(ト-ブチルジメチルシリルオキシ)-26, 26, 26, 27, 27, 27-ヘキサフルオロ-9, 10-セココレステ-5, 7, 10(19)-トリエン-3 α -オール(2-5)の合成

化合物(2-4) 4.7mgを0.3mlのメタノールに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム2.4mgを加えて窒素雰囲気下で4時間-10℃で撹拌した。反応混合物に1%塩酸を加え酢酸エチルで抽出し、重曹水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相、ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、標記化合物3.4mg(72%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.09 (3H, s), 0.11 (3H, s), 0.17 (6H, s), 0.51 (3H, s), 0.87 (9H, s), 0.90 (9H, s), 0.94 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.51 (2H, m), 2.86 (1H, m), 4.04 (1H, m), 4.38 (1H, m), 4.92 (1H, s), 5.17 (1H, s), 6.03 (1H, d, J=10.9 Hz), 6.44 (1H, d, J=10.9 Hz)

【0033】工程5

(5Z, 7E)-26, 26, 26, 27, 27, 27-ヘキサフルオロ-9, 10-セココレステ-5, 7, 10(19)-トリエン-1 α , 3 α , 25-トリオール(2-6)の合成

化合物(2-5) 3.4mgを0.3mlのテトラヒドロフラン(THF)に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリドのTHF溶液(1M) 0.6mlを加えて窒素雰囲気下で3.5時間室温で撹拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し残査を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー(移動相、ヘキサン:酢酸エチル=1:1)、高速液体クロマトグラフィー(Zorbax(登録商標)BP SIL, 移動相、ヘキサン:ジクロロメタン:メタノール=50:50:3)で精製し、標記化合物1.8mg(72%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.55 (3H, s), 0.95 (3H, d, J=6.4 Hz), 2.44 (1H, dd, J=13.4, 5.5 Hz), 2.56 (1H, m), 2.85 (1H, m), 4.05 (1H, m), 4.30 (1H, m), 5.00 (1H, s), 5.30 (1H, s), 6.02 (1H, d, J=11.3 Hz), 6.44 (1H, d, J=11.3 Hz)

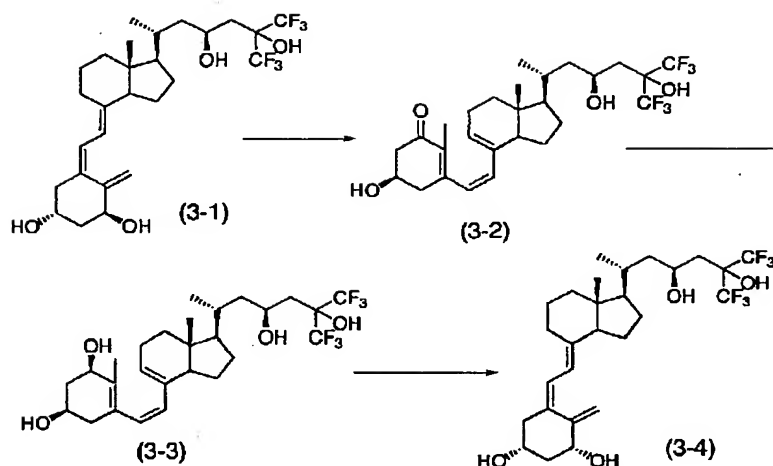
UV (エタノール) nm λ_{max} 262, λ_{min} 228

MS (m/z) 524 (M^+), 506 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 488 ($\text{M}^+ - 2\text{H}_2\text{O}$)

【0034】実施例3

(5Z, 7E)-26, 26, 26, 27, 27, 27-ヘキサフルオロ-9, 10-セココレステ-5, 7, 10(19)-トリエン-1 β , 3 β , 23S, 25-テトラオール(3-4)の合成

【化15】



【0035】化合物(3-1)(特公平7-64804)30mgを0.20mlのジクロロメタンに溶解し、デスマーチン試薬(28.2mg)のジクロロメタン/アセトニトリル(1/2, 0.45ml)懸濁液を室温で加えた。25分後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、5%重曹水、酢酸エチルを加え分液した。水層を酢酸エチルで3回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥した後に、溶媒を留去した。得られた化合物(3-2)を精製せずにそのままメタノール(0.50ml)に溶解し、 $-15\sim-5^{\circ}\text{C}$ に冷却した。水素化ホウ素ナトリウム(28.7mg)を加え、1時間後、飽和食塩水、酢酸エチル、食塩を加え分液した。水層を酢酸エチルで4回抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー(移動相、酢酸エチル)で精製し、化合物(3-3)を立体異性体の混合物(16.5mg)として得た。得られた立体異性体の混合物(16.5mg)をアセトン(4.0ml)に溶解し、 $80\sim85^{\circ}\text{C}$ で6時間加熱した。溶媒を留去し、残渣を高速液体クロマトグラフィー(Zorbax BP SIL, 移動相、ヘキサン:ジクロロメタ

ン:メタノール=50:50:3)で精製し、標記化合物2.3mg(8%)を得た。

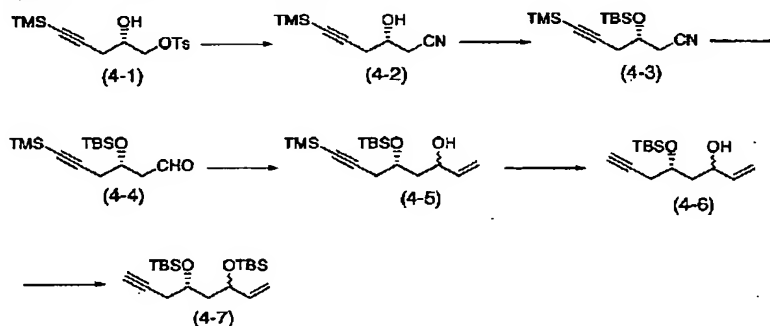
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.58 (3H, s), 0.85-0.91 (1H, m), 0.98 (3H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 1.17-2.20 (18H, m), 2.29-2.35 (1H, m), 2.43-2.63 (2H, m), 2.74-2.90 (2H, m), 4.08-4.17 (1H, m), 4.31-4.44 (2H, m), 5.00 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 5.29 (1H, s), 6.06 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$), 6.31 (1H, s), 6.44 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$)

UV (エタノール) nm λ_{max} 263, λ_{min} 228

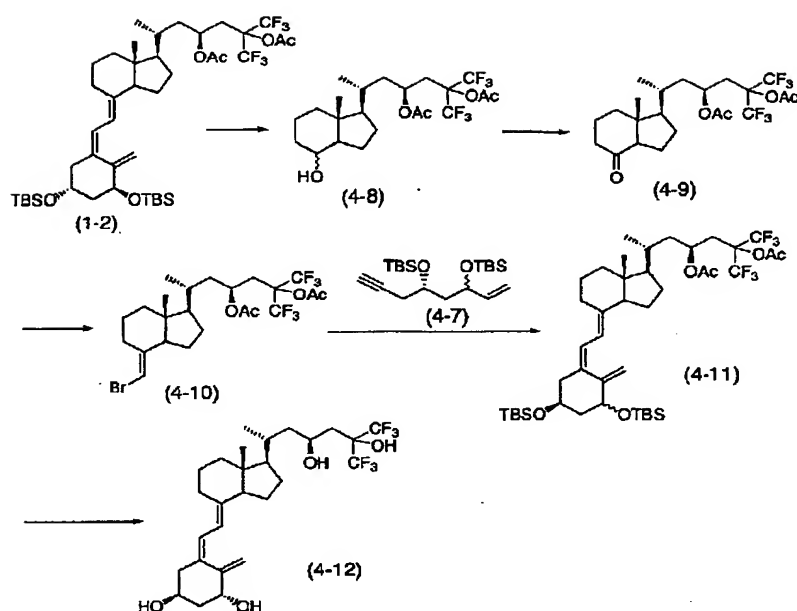
【0036】実施例4

(5Z, 7E)-26, 26, 26, 27, 27, 27-ヘキサフルオロ-9, 10-セココレステ-5, 7, 10(19)-トリエン-1 β , 3 α , 23S, 25-テトラオール(4-12)の合成

【化16】



【化17】



【0037】工程1

(S)-1-シアノ-2-ヒドロキシ-5-(トリメチルシリル)-4-ペンチン(4-2)の合成

化合物(4-1: Chem. Eur. J., 2(5), 545(1996))

0.779gのジメチルスルホキシド(16ml)溶液にシアニ化カリウム(0.19g)を加えた。1時間後、40℃に昇温し、4時間加熱した。氷にあげ、酢酸エチルを加えて分液した。さらに、水層を酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相、酢酸エチル:ヘキサン=1:3)で精製し、標記化合物427mg(98%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.17 (9H, s), 2.40 (1H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 2.59 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.68 (2H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 4.06-4.16 (1H, m)

【0038】工程2

(S)-2-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-シアノ-5-(トリメチルシリル)-4-ペンチン(4-3)の合成

化合物(4-2) 0.427gのジクロロメタン(35ml)溶液に、0~5℃で2,6-ルチジン(1.05ml)とトリフルオロメタンスルホン酸*t*-ブチルジメチルシリル(0.98ml)を加えた。30分後、室温に昇温し、さらに30分攪拌した。飽和重曹水を加え、さらに酢酸エチルとヘキサンを加えて分液した。水層を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を留去し、粗生成物(1.5g)を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相、酢酸エチル:ヘキサン=1:4)で精製し、標記化合物702mg(100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.10 (3H, s), 0.12 (3H, s), 0.15 (9H, s), 0.90 (9H, s), 2.44 (1H, dd, $J=7.3, 16.8\text{Hz}$), 2.52 (1H, dd, $J=5.1, 16.8\text{Hz}$), 2.57 (1H, dd, $J=6.4, 16.5\text{Hz}$), 2.68 (1H, dd, $J=4.4, 16.5\text{Hz}$), 4.07 (1H, dddd, $J=4.4, 5.1, 6.4, 7.3\text{Hz}$)

【0039】工程3

(3R, 5S)-and (3S, 5S)-5-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ)-3-ヒドロキシ-8-(トリメチルシリル)-オクタ-1-エン-7-イン(4-5)の合成

化合物(4-3) 0.700gのTHF(5.7ml)溶液に-70℃で、ジイソブチルアルミニウムヒドリドのトルエン溶液(1.01M, 3.05ml)を加えた。30分後、室温に昇温した。1時間後、1N塩酸を加え10分攪拌した。酢酸エチルを加えて分液した。水層から酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去しアルデヒド体(4-4) 623mgを得た。得られたアルデヒド体をTHF(5.7ml)に溶解し、-70℃でビニルマグネシウムブロマイドのTHF溶液(0.99M, 2.9ml)を加えた。15分後、0℃に昇温しさらに30分攪拌した。水と酢酸エチルを加えて分液した。水層より酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相、酢酸エチル:ヘキサン=1:3)で精製し、原料である化合物(4-4) 349mg(50%)とともに標記化合物133mg(17%)を得た。

【0040】工程4

(3R, 5S)-and (3S, 5S)-5-(α -ブチルジメチルシロキシ)-3-ヒドロキシ-オクタ-1-エン-7-イン(4-6)の合成

化合物(4-5) 133mgのメタノール(0.80ml)溶液に炭酸カリウム(13.0mg)を加えた。室温で1時間攪拌後、溶媒を留去した。水と酢酸エチルを加えて分液した。水層より酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相、酢酸エチル:ヘキサン=1:3)で精製し、原料である化合物(4-5) 107mg(80%)とともに標記化合物24.0mg(23%)を得た。

【0041】工程5

(3R, 5S)-and (3S, 5S)-3, 5-ジ(α -ブチルジメチルシロキシ)-オクタ-1-エン-7-イン(4-7)の合成

化合物(4-6) 40.2mgのジクロロメタン(2.0ml)溶液に2, 6-ルチジン(142ml)とトリフルオロメタンスルホン酸 α -ブチルジメチルシリル(133ml)を0~5℃で加えた。10分後、飽和重曹水を加え、さらに酢酸エチルを加えて分液した。水層を酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を留去し粗生成物(200mg)を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相、酢酸エチル:ヘキサン=1:5)で精製し、標記化合物90.1mgをジシロキサンとの混合物として得た。

【0042】工程6

(1R, 3aR, 4R, 7aR)-and (1R, 3aR, 4S, 7aR)-2, 3, 3a, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1-[(1R, 3S)-3, 5-ジアセトキシ-1-メチル-6, 6, 6-トリフルオロ-5-(トリフルオロメチル)-ヘキシル]-7a-メチル-1H-インデン-4-オール(4-8)の合成

化合物(1-2) 0.914gのメタノール(5ml)とジクロロメタン(5ml)の混合溶液に-60℃から-75℃でオゾン吹き込んだ。1時間後、オゾンのうす青色が呈色したのを確認し、酸素を吹き込みオゾンを追出した。30分後、水素化ホウ素ナトリウム(380mg)を加えて室温に昇温した。溶媒を濃縮後に残渣に水、酢酸エチルを加えて分液した。水層より酢酸エチルで3回抽出を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を留去し粗生成物(0.917g)を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相、酢酸エチル:ヘキサン=1:3)で精製し、標記化合物486.8mg(93%)を5位のアセチル基のはずれたものとの混合物として得た。

【0043】工程7

(1R, 3aR, 7aR)-2, 3, 3a, 5, 6, 7

-ヘキサヒドロ-1-[(1R, 3S)-3, 5-ジアセトキシ-1-メチル-6, 6, 6-トリフルオロ-5-(トリフルオロメチル)-ヘキシル]-7a-メチル-1H-インデン-4-オン(4-9)の合成

化合物(4-8) 517mgのジクロロメタン(4.5ml)溶液にデスマーチン試薬(1.34g)のジクロロメタン(9.0ml)・アセトニトリル(18ml)懸濁液を加えた。1時間後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた。さらにヘキサンと酢酸エチルを加えて分液した。水層より酢酸エチルで2回抽出を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相、シリカゲル、酢酸エチル:ヘキサン=1:3)で精製した。副生成したアセチル基のはずれた化合物はさらに、無水酢酸(4.9ml)、ジメチルアミノピリジン(55mg)、ピリジン(16ml)を加えて3時間攪拌した。水を加え、1N塩酸、酢酸エチルを加えて分液した。水層より酢酸エチルで3回抽出を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を留去し粗生成物(0.917g)を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相、酢酸エチル:ヘキサン=1:3)で精製し、標記化合物416mg(81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.66 (3H, S), 1.03 (3H, d, $J=5.5\text{ Hz}$), 1.19-2.35, 2.43 (1H, dd, $J=7.3, 11.7\text{ Hz}$), 2.59 (1H, d, $J=16.1\text{ Hz}$), 2.83 (1H, dd, $J=9.5, 15.9\text{ Hz}$), 5.11-5.20 (1H, m)

【0044】工程8

(1R, 3aR, 4E, 7aR)-4-ブロモメチレン-2, 3, 3a, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1-[(1R, 3S)-3, 5-ジアセトキシ-1-メチル-6, 6, 6-トリフルオロ-5-(トリフルオロメチル)-ヘキシル]-7a-メチル-1H-インデン(4-10)の合成

1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサメチルジシラザン(110ml)のトルエン(1.85ml)溶液に-70℃で n -ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.47M, 0.265ml)を加えた。50分後、ブロモメチルトリフェニルホスミウムブロマイド(227mg)を加え、そのまま0℃に昇温した。15分後、再び-70℃に冷却し、化合物(4-9) 63.7mgのトルエン(0.60ml)溶液を加えた。0℃に昇温した。15分後、水を加えてさらにヘキサンと酢酸エチルを加えて分液した。水層より酢酸エチルで3回抽出を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を留去し粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相、酢酸エチル:ヘキサン=1:5)で精製し、標記化合物27mg(37%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.58 (3H, S), 1.01 (3H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 1.15-2.22 (14H, m), 2.09 (3H, S), 2.19 (3H, S), 2.58 (1H, d, $J=16.5\text{Hz}$), 2.79-2.92 (2H, m), 5.10-5.20 (1H, m), 5.65 (1H, S)

【0045】工程9

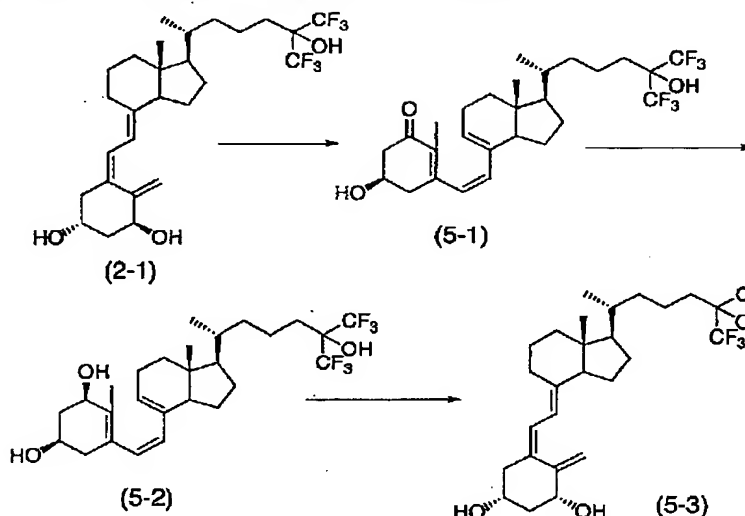
(1 β , 3 α , 5Z, 7E, 23S) - and (1 α , 3 α , 5Z, 7E, 23S) - 23, 25-ジアセトキシ-26, 26, 26, 27, 27, 27-ヘキサフルオロ-9, 10-セココレステ-5, 7, 10(19)-トリエン-1, 3-ジオール (4-11) の合成

トリス-(ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) クロロホルム錯体 5.5mg とトリフェニホスフィン 12.9mg をトリエチルアミン (0.40ml) とトルエン (0.40ml) に溶解した。この溶液に化合物 (4-7) 18.2mg と化合物 (4-10) 21.6mg のトルエン (0.80ml) 溶液を加え、75-80°C で加熱した。30分後、トリス-(ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) クロロホルム錯体 4.5mg を加えた。1時間後、化合物 (4-7) 3.6mg を加えた。さらに1時間後、溶媒を留去した。残査を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー (移動相, 酢酸エチル:ヘキサン=1:5) で精製し、標記化合物 15.6mg (48%) を得た。

【0046】工程10

(5Z, 7E) - 26, 26, 26, 27, 27, 27-ヘキサフルオロ-9, 10-セココレステ-5, 7, 10(19)-トリエン-1 β , 3 α , 23S, 25-テトラオール (4-12) の合成

化合物 (4-11) 18.9mg のアセトニトリル (2.0ml) 溶液に46%フッ化水素酸 (10滴) を



【0048】工程1

(6Z) - 26, 26, 26, 27, 27, 27-ヘキ

サフルオロ-9, 10-セココレステ-5(10), 6, 8-トリエン-3 β , 25-ジオール-1-オン

加えた。30分後、飽和重曹水を加えた。さらに酢酸エチルを加えて分液した。水層より酢酸エチルで3回抽出を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を留去し粗生成物を得た。得られた粗生成物に10%水酸化カリウムのメタノール溶液 (3.3ml) を加えた。2時間後、溶媒を留去した。残査を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー (移動相, 酢酸エチル) で精製し、標記化合物を立体異性体の混合物 6.5mg (55%) として得た。高速液体クロマトグラフィー (Zorbax BPSIL, 移動相, ヘキサン:ジクロロメタン:メタノール=50:50:3) で立体異性体を分離し、標記化合物 0.7mg を化合物 (1-7) 2.5mg とともに得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.57 (3H, S), 0.82-0.91 (1H, m), 0.98 (3H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 1.15-2.08 (19H, m), 2.12 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 2.26-2.33 (1H, m), 2.59-2.65 (1H, m), 2.80-2.87 (1H, m), 4.16-4.27 (1H, m), 4.31-4.48 (2H, m), 5.00 (1H, S), 5.32 (1H, S), 6.02 (1H, d, $J=10.8\text{Hz}$), 6.30 (1H, S), 6.39 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$)

UV (エタノール) nm λ_{max} 265, λ_{min} 227

【0047】実施例5

(5Z, 7E) - 26, 26, 26, 27, 27, 27-ヘキサフルオロ-9, 10-セココレステ-5, 7, 10(19)-トリエン-1 β , 3 β , 25-トリオール (5-3) の合成

【化18】

サフルオロ-9, 10-セココレステ-5(10), 6, 8-トリエン-3 β , 25-ジオール-1-オン

(5-1)の合成

化合物(2-1) 5.0mgを2.5mlのアセトニトリルに溶解し、デスマーチン試薬10mgを加えて窒素雰囲気下で4時間室温で撹拌した。反応混合物にチオ硫酸ナトリウム水溶液と重曹水を加え酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し残渣を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー(移動相、ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、無色油状の標記化合物3.3mg(66%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.72 (3H, s), 0.97 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.79 (3H, s), 2.40-2.60 (2H, m), 2.72-2.86 (2H, m), 2.96 (1H, m), 3.17-3.29 (2H, m), 4.23 (1H, m), 5.49 (1H, m), 6.03 (1H, d, $J=11.9\text{Hz}$), 6.14 (1H, d, $J=11.8\text{Hz}$)

【0049】工程2

(6Z)-26, 26, 26, 27, 27, 27-ヘキサフルオロ-9, 10-セココレステ-5(10), 6, 8-トリエン-1 β , 3 β , 25-トリオール(5-2)の合成

化合物(5-1) 3.3mgを0.5mlのメタノールに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム11.2mgを加えて窒素雰囲気下で1.5時間0℃で撹拌した。反応混合物に1N塩酸水を加え酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し残渣を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー(移動相、ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、無色油状の標記化合物2.2mg(67%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.71 (3H, s), 0.97 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.81 (3H, s), 2.64 (1H, m), 2.92 (1H, m), 4.02 (1H, m), 4.24 (1H, m),

5.56 (1H, m), 5.79 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 5.96 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$)

【0050】工程3

(5Z, 7E)-26, 26, 26, 27, 27, 27-ヘキサフルオロ-9, 10-セココレステ-5, 7, 10(19)-トリエン-1 β , 3 β , 25-トリオール(5-3)の合成

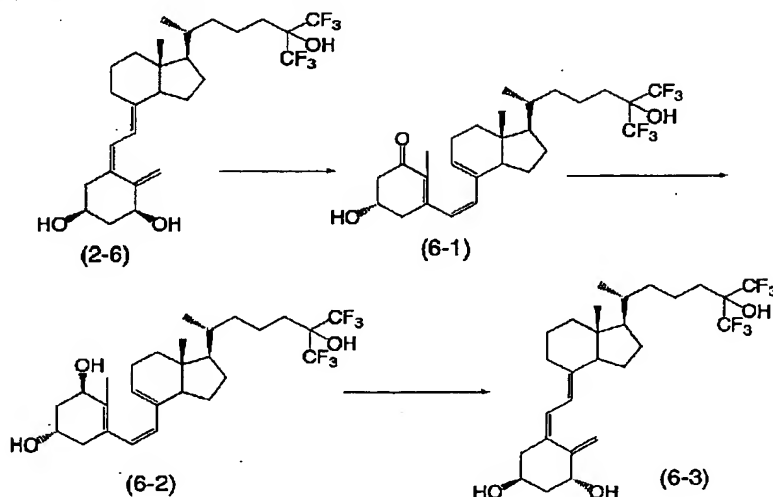
化合物(5-2) 2.2mgを1mlのアセトンに溶解し、封管中80℃で6時間加熱した。溶媒を留去し残渣を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー(移動相、ヘキサン:酢酸エチル=1:1)、高速液体クロマトグラフィー(Zorbax BP SIL, 移動相、ヘキサン:ジクロロメタン:メタノール=50:50:3)で精製し、無色油状の標記化合物1.8mg(90%)を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.55 (3H, s), 0.95 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 2.48 (1H, dd, $J=13.6, 4.4\text{Hz}$), 2.56 (1H, m), 2.85 (1H, dd, $J=11.6, 3.3\text{Hz}$), 4.10 (1H, m), 4.35 (1H, m), 5.01 (1H, m), 5.29 (1H, m), 6.06 (1H, d, $J=11.3\text{Hz}$), 6.45 (1H, d, $J=11.3\text{Hz}$)

UV (エタノール) nm λ_{max} 264, λ_{min} 228

MS (m/z) 524 (M^+), 506 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 489 ($\text{M}^+ - 2\text{H}_2\text{O} + 1$)

【0051】実施例6

(5Z, 7E)-26, 26, 26, 27, 27, 27-ヘキサフルオロ-9, 10-セココレステ-5, 7, 10(19)-トリエン-1 β , 3 α , 25-トリオール(6-3)の合成

【化19】

【0052】工程1

(6Z)-26, 26, 26, 27, 27, 27-ヘキサフルオロ-9, 10-セココレステ-5(10), 6, 8-トリエン-3 α , 25-ジオール-1-オン (6-1) の合成

化合物(2-6) 6.5mgを5mlのアセトニトリルに溶解し、デスマーチン試薬13mgを加えて窒素雰囲気下で5時間室温で撹拌した。反応混合物にチオ硫酸ナトリウム水溶液と重曹水を加え酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し残査を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー(移動相、ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、無色油状の標記化合物 3.9mg (60%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.73 (3H, s), 0.97 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.79 (3H, s), 2.45-2.60 (2H, m), 2.72-2.86 (2H, m), 4.18 (1H, m), 5.48 (1H, m), 6.03 (1H, d, $J=11.9\text{Hz}$), 6.14 (1H, d, $J=11.9\text{Hz}$)

【0053】工程2

(6Z)-26, 26, 26, 27, 27, 27-ヘキサフルオロ-9, 10-セココレステ-5(10), 6, 8-トリエン-1 β , 3 α , 25-トリオール (6-2) の合成

化合物(6-1) 3.9mgを5mlのアセトニトリルに溶解し、酢酸3滴とトリアセトキシ水素化ホウ素テトラメチルアンモニウム30mgを加えて窒素雰囲気下で1時間室温で撹拌した。さらに1時間ごとにトリアセトキシ水素化ホウ素テトラメチルアンモニウム20mgを加えて撹拌した。合計7時間反応後、反応混合物に重曹水を加え酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し残査を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー(移動相、ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、無色油状の標記化合物0.8mg (20%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.71 (3H, s), 0.97 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.77 (3H, s), 2.51 (1H, dd, $J=15.9, 4.6\text{Hz}$), 2.83 (1H, m), 4.05 (1H, m), 4.20 (1H, m), 5.50 (1H, m), 5.79 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 5.92 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$)

【0054】工程3

(5Z, 7E)-26, 26, 26, 27, 27, 27-ヘキサフルオロ-9, 10-セココレステ-5, 7, 10(19)-トリエン-1 β , 3 α , 25-トリオール (6-3) の合成

化合物(6-3)の合成

化合物(6-2) 0.8mgを2mlのアセトンに溶解し、封管中80℃で6時間加熱した。溶媒を留去し残査を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー(移動相、ヘキサン:酢酸エチル=1:1)、高速液体クロマトグラフィー(1回目 Zorbax BP SIL, 移動相、ヘキサン:ジクロロメタン:メタノール=50:50:3; 2回目 CHIRALCEL (登録商標) OD, 移動相、ヘキサン:エタノール=20:1)で精製し、無色油状の標記化合物 0.4mg (50%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.55 (3H, s), 0.94 (3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 2.30 (1H, dd, $J=13.3, 7.5\text{Hz}$), 2.62 (1H, dd, $J=13.4, 4.0\text{Hz}$), 2.83 (1H, dd, $J=11.8, 4.2\text{Hz}$), 4.20 (1H, m), 4.42 (1H, m), 5.01 (1H, m), 5.32 (1H, m), 6.01 (1H, d, $J=11.3\text{Hz}$), 6.39 (1H, d, $J=11.3\text{Hz}$)

UV (エタノール) nm λ_{max} 262, λ_{min} 227

MS (m/z) 524 (M^+), 506 (M^+-H_2O), 488 (M^+-2H_2O)

【0055】実施例7

ビタミンDレセプターに対する結合試験

1 α , 25-ジヒドロキシ-ビタミンD₃レセプター(VDR)を含むニワトリ胚の十二指腸抽出物を用い、トリチウム標識した1 α , 25-ジヒドロキシ-ビタミンD₃ (1, 25(OH)₂D₃)との競合実験により、実施例で得られたビタミンD₃誘導体のVDRに対する結合能を評価した。方法: ニワトリ胚十二指腸抽出物を緩衝液(0.25M sucrose, 50mM Tris, 25mM KCl, 5mM MgCl₂, 1mM EDTA, 12mM thioglycerol: pH 7.4)に溶解しVDR溶液とした。200 μ lのVDR溶液(0.08mg protein)に1nM [^3H]-1, 25(OH)₂D₃ (177Ci/mmol)を20 μ l加え、各種濃度の被験物質の共存下あるいは非共存下、4℃で24時間インキュベートした。活性炭懸濁液950 μ lを加え遠心分離し、上清中のVDRに結合した [^3H]-1, 25(OH)₂D₃の放射能を液体シンチレーションカウンターで測定した。

【0056】結果: ビタミンDレセプターとの結合能は [^3H]-1, 25(OH)₂D₃の結合が50%抑制される被験物質の添加濃度(IC₅₀)により比較した。化合物(1-7)の結合能を表1に示した。

【表1】表1

化合物	IC ₅₀ (fmol/tube)
1, 25(OH) ₂ D ₃	38.1
化合物(3-1)	62.7

化合物(1-7) 113.8

【0057】化合物(2-6)、化合物(5-3)および化合物(6-3)の結合能を表2に示した。 【表2】

表2

化合物	IC ₅₀ (fmol/tube)
1, 25 (OH) ₂ D ₃	30.1
化合物(2-1)	66.8
化合物(2-6)	92.8
化合物(5-3)	286.5
化合物(6-3)	455.4

【0058】実施例8

細胞増殖抑制作用(TPA塗布によるラット皮膚の表皮細胞過増殖に対する作用)

Wistar系雄ラット(6週齢)の背部皮膚にTPA(12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate)を塗布して表皮細胞を過増殖させ、これに対する実施例1で得られたビタミンD₃誘導体(1-7)の作用を組織学的に表皮細胞数で評価した。TPA投与方法:ラットの背部をバリカンで剃毛後、直径2cmの円内に0.5mg/mlのTPAアセトン溶液100μlを塗布した。被験物質投与方法:TPAアセトン溶液100μl塗布の直後、同じ部位にビタミンD₃誘導体(1-7)または1, 25 (OH)₂D₃のワセリン軟膏(10, 50, 250μg/g)40mgを塗布した。また、無処置群として、TPAアセトン溶液100μl塗布の代わりにアセトン100μlを塗布の直後、同じ部位にプラセボ(ワセリン軟膏)40mgを塗布した群をそれぞれ設定した。

群1:アセトン100μl+プラセボ(ワセリン軟膏)40mg
[無処置群]

群2:TPAアセトン100μl+プラセボ(ワセリン軟膏)40mg [TPA処置コントロール]

群3:TPAアセトン100μl+化合物(1-7)10μg/g軟膏40mg

群4:TPAアセトン100μl+化合物(1-7)50μg/g軟膏40mg

群5:TPAアセトン100μl+化合物(1-7)250μg/g軟膏40mg

群6:TPAアセトン100μl+1, 25 (OH)₂D₃10μg/g軟膏40mg

群7:TPAアセトン100μl+1, 25 (OH)₂D₃50μg/g軟膏40mg

群8:TPAアセトン100μl+1, 25 (OH)₂D₃250μg/g軟膏40mg

【0059】組織切片作製法:塗布2日後、塗布部位の皮膚を採取し4%ホルムアルデヒド緩衝液で固定後、パラフィン包埋し、厚さ3mmで切片を作製した。これをヘマトキシリン・エオジン染色(HE染色)し試料とした。

表皮細胞数の測定法:1個体より1組織切片(各群5切片)を作製し、1切片より無作為に3部位を選んだ。顕微鏡下で、視野中の基底膜の長さおよび、有棘層より下の表皮細胞の数を測定し、基底膜1mmあたりの細胞数を算出した。

結果:結果を表1に表す。TPA塗布により、有意な表皮細胞数の増加がみられた。これに対して、ビタミンD₃誘導体(1-7)は50; 250μg/g濃度の軟膏でそれぞれ有意な抑制効果を示した。1, 25 (OH)₂D₃の投与では有意な抑制効果を示すには250μg/g濃度の軟膏が必要であったことから、ビタミンD₃誘導体(1-7)の表皮細胞増殖抑制効果は1, 25 (OH)₂D₃よりも若干強いと考えられる。

【0060】

【表3】

表3

群	表皮細胞数(cells/mm), mean±SD (n=5)
群1	132.08±7.92 **
群2	211.20±21.21
群3	202.71±20.93
群4	167.11±9.44 **
群5	171.08±15.43 **
群6	192.37±8.70
群7	187.25±12.26
群8	176.47±12.89 **

(**: p<0.01 vs群2)

【0061】

【発明の効果】本発明によって、主作用と副作用を分離

し医薬としての安全域が広い新規なビタミンD誘導体を 提供することができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	F I	
A 6 1 K 31/59	A D S	A 6 1 K 31/59	A D S
	A D U		A D U
// C 0 7 M 7:00			